

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

646

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger CHAZEAUD

Né le 19 juin 1906, à Tours (Indre-et-Loire)

ÉTUDE

SUR

L'ÉPILEPSIE EXPÉRIMENTALE

APPLICATIONS PATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Président : M. CLAUDE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger CHAZEAUD

Né le 19 juin 1906, à Tours (Indre-et-Loire)

ÉTUDE

SUR

L'ÉPILEPSIE EXPÉRIMENTALE

APPLICATIONS PATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Président : M. CLAUDE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
AUBERTIN Clinique médicale.
BRULÉ Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
HARVIER..... Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CADENAT..... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE
DE MÉDECINE DE TOURS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CLAUDE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

A MES JUGES

ÉTUDE SUR L'ÉPILEPSIE EXPÉRIMENTALE

APPLICATIONS PATHOGÉNIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Introduction

On ne peut dire qu'on connaît une maladie que lorsqu'on en a fait, en quelque sorte, l'analyse et la synthèse. Tout comme le chimiste établit la structure d'une substance par l'analyse de plus en plus poussée de ses constituants puis par la méthode inverse de sa synthèse, le médecin décompose d'abord la maladie, puis tente de la créer. C'est le principe même de la pathologie expérimentale qui, aujourd'hui plus que jamais, reste la base de la science médicale moderne.

Nous avons entrepris cette mise au point de l'épilepsie expérimentale pour montrer ce que nos connaissances pathogéniques doivent à la recherche physio-pathologique et ce que cette recherche pourra encore donner dans l'avenir. L'épilepsie fut en effet une des premières maladies qui ont pu être reproduites par l'expérimentation, avant même que la médecine expérimentale fût créée par Claude Bernard. Depuis le milieu du siècle dernier les recherches n'ont fait que se développer sans cesse et ont contri-

bué à résoudre, en dehors du problème de l'épilepsie, un certain nombre d'autres problèmes de physiologie nerveuse, comme celui des localisations cérébrales, de la circulation encéphalique, etc.

Avant d'aborder notre sujet, nous voudrions préciser quelques notions et la signification des termes qui les désigne. Le langage médical tend à confondre de plus en plus l'épilepsie et les convulsions. En réalité, une distinction très importante s'impose : les convulsions peuvent faire partie de l'épilepsie, d'ailleurs pas nécessairement, mais les deux termes ne sont pas synonymes. L'épilepsie est un syndrome qui se caractérise par la survenue d'accès convulsifs ou d'accès équivalents aux convulsions. Il ne suffit pas d'un accès pour qu'on puisse parler d'épilepsie. Ce terme sous-entend la répétition des accès à des intervalles plus ou moins éloignés. Les convulsions constituent un symptôme de l'épilepsie, celui, certes, qui est de loin le plus accessible à l'expérimentation, mais une crise convulsive ne constitue pas l'épilepsie. D'autre part, une convulsion peut apparaître en dehors de l'épilepsie, relevant alors de mécanisme totalement différents (tétanie).

Il importe donc d'établir une distinction tranchée entre convulsions d'une part et épilepsie de l'autre, surtout au point de vue expérimental. Produire un accès convulsif n'équivaut pas à produire de l'épilepsie expérimentale. Pour qu'on puisse parler de celle-ci, il faut remplir un certain nombre de conditions sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Ces réserves faites, il est certain que le moyen principal d'obtenir une épilepsie expérimentale est de produire une crise convulsive. Nous verrons que certaines paralysies paroxystiques peuvent à la rigueur y être homologuées. Cependant, chez l'homme (car, sans faire de l'expérimentation proprement dite, on peut observer chez l'homme des faits ayant la valeur d'une expérience), la survenue de tous les équivalents psychiques ou nerveux aura la valeur de l'accès convulsif. Le caractère essentiel reste donc l'allure paroxystique du phénomène et surtout sa réversibilité.

Historique

L'étude expérimentale de l'épilepsie a débuté au milieu du siècle dernier. Il ne semble pas que jusqu'alors on ait tenté de provoquer des convulsions chez l'animal ou qu'on ait interprété les crises d'épilepsie de l'homme dans le sens expérimental. C'est Brown-Séquard qui, en 1851, publia les premières recherches, montrant qu'on pouvait provoquer chez l'animal des accès épileptiques par blessure des diverses parties du système nerveux central ou périphérique. Ce ne sont pas ces blessures elles-mêmes qui déterminent la crise, mais elles préparent le terrain, et l'animal, sensibilisé par elles, répond à diverses excitations par des convulsions.

Quelques années plus tard, Astley Cooper, puis Küssmaul et Tenner ont montré la possibilité de provoquer des convulsions par la production d'une anémie dans les centres nerveux.

Ces deux catégories de convulsions, d'origine réflexe et d'origine vasculaire, furent éclipsées par les expériences de Fritsch et Hitzig, de Ferrier, de Horsley, etc., qui ont montré que l'excitation de certaines

zones du cortex pouvait produire des convulsions typiques. Dès lors, la théorie corticale de l'épilepsie est née et c'est elle qui a dominé toutes nos connaissances pathogéniques jusqu'à ces dernières années.

Cependant, certains faits ont montré dès 1874, que l'existence de l'écorce motrice n'est pas indispensable à la production de crises d'épilepsie. Ainsi, Oswjaninow, puis Schroeder van der Kolk, Nothnagel ont montré que l'excitation du bulbe pouvait produire des convulsions. Les expériences de Goltz, de Luciani, de Vulpian, etc., ont montré, en outre, que l'extirpation de zones étendues de cortex pouvaient provoquer des crises d'épilepsie spontanées.

Vers la même époque, Magnan découvrit la première substance toxique convulsivante, l'absinthe. Puis vinrent les travaux de Roeber et de Heubel sur la picrotoxine, ceux de Türck sur l'antipyrine, les expériences de Turtschaninow sur l'ésérine. Les dérivés du camphre ont été étudiés par Wiedemann et l'étude de l'un d'eux, le bromure de camphre, a été particulièrement développée récemment par Muskens.

En réalité, toutes ces recherches ne semblent pas réaliser les conditions analogues à celles de l'épilepsie humaine. Ce n'est que beaucoup plus récemment que Claude et Lejonne, en 1910, ont cherché à créer chez les animaux des états analogues à ceux de l'homme épileptique. Nous reviendrons sur les expériences de ces auteurs qui n'ont pas eu tout le retentissement qu'elles méritaient. Elles ont été reprises plus ré-

cemment par Dandy et Elman, par Muncie et Schneider, etc.

L'évolution des connaissances concernant le substratum anatomique et humoral de l'épilepsie, tout en n'étant pas strictement du domaine de l'expérimentation, doit être envisagée également. On sait que très souvent on trouve une lésion cérébrale à la base de l'épilepsie, sauf dans l'épilepsie essentielle. Or, récemment, Spillmayer a décrit des lésions particulières de certaines zones du cerveau chez les épileptiques idiopathiques.

On a surtout insisté récemment sur les différents troubles humoraux qui existent dans certains cas d'épilepsie. On a étudié l'équilibre acide-base, la teneur du sang en ions Ca et K, la glycémie, la cholestérolémie, etc.

Une tendance récente tend à incriminer les états de sensibilité spéciale et l'on a soulevé l'hypothèse d'une étiologie anaphylactique des crises épileptiques. En France c'est avant tout Pagniez qui s'est fait le défenseur de cette théorie.

Tels sont les éléments qui ont contribué à former les idées actuelles sur la pathogénie de l'épilepsie. Leur grand nombre n'a pas manqué de créer une confusion considérable dans ces idées et montre aussi la complexité de la question.

II

Epilepsie par excitation nerveuse directe

Le procédé le plus simple de provoquer une crise d'épilepsie est d'exciter certains centres encéphaliques. Nous réservons la description des convulsions réflexes pour un paragraphe ultérieur.

Les premières convulsions par excitation nerveuse furent obtenues par celle du bulbe dans les expériences de Schroeder van der Kolk, en 1859. Plus tard, ces expériences ont été reprises par Nothnagel, puis par Binswanger, en 1904. Ce dernier auteur semble dire qu'on ne peut jamais obtenir de véritables accès épileptiques par excitation du bulbe. Cependant, l'opinion contraire a été soutenue par Oswjenninow, par François Franck et Pitres, etc.

Le problème n'a pas été repris depuis une trentaine d'années car les notions plus précises acquises sur les localisations corticales ont relégué le bulbe au second plan. On sait, en effet, que Fritsch et Hitzig, en 1870, ont découvert la zone corticale motrice dont l'excitation électrique pouvait déterminer des convulsions localisées ou généralisées selon le lieu d'excitation et selon l'intensité de celle-ci. Ferrier

a confirmé les expériences des auteurs précédents et Horsley a retrouvé les mêmes résultats sur le cerveau humain. On a montré ultérieurement que les excitants chimiques agissaient également : la strychnine déposée sur le cortex provoque des convulsions (Baglioni et Amantea), de même que l'absinthe (Bouché).

Cependant, Munk a montré que d'autres zones corticales que les zones motrices pouvaient être à l'origine de convulsions lorsqu'on les excitait. La clinique montre d'ailleurs que des tumeurs cérébrales même éloignées de la région rolandique peuvent déterminer des crises d'épilepsie.

Un certain nombre de faits montrent que la substance grise corticale n'est pas indispensable pour la production des crises d'épilepsie. Lorsqu'après excitation, on enlève rapidement la région corticale qui vient de lui être soumise, les convulsions continuent (Ch. Richet fils). Nous verrons, en outre, que la plupart des procédés d'épilepsie expérimentale réussissent encore après ablation de la totalité du cortex.

Cependant, Luciani a soutenu que seule l'épilepsie corticale ressemble réellement à celle qu'on rencontre en clinique humaine. La théorie corticale exclusive a cependant été abandonnée de la plupart des auteurs comme n'expliquant qu'une partie des phénomènes.

Comment peut-on, en effet, représenter le mécanisme d'action de cette excitation corticale, dans les conditions pathologiques ? Peut-on dire que des lésions macroscopiques ou microscopiques se mettent

à exciter périodiquement la zone motrice et produisent ainsi des convulsions ? Cela est fort difficile à se représenter. Les conditions d'une telle stimulation périodique ne sont qu'exceptionnellement réalisées en clinique par des tumeurs dont on peut à la rigueur admettre la croissance par poussées ou par des phénomènes inflammatoires méningés.

Si l'intervention de l'excitation corticale motrice est vraisemblable dans quelques cas d'épilepsie, elle est inexistante dans la grande majorité des convulsions, sans parler de l'épilepsie non convulsive où les zones motrices ne peuvent intervenir d'aucune manière.

III

Epilepsie par destruction nerveuse

On sait depuis les expériences de Goltz et de Luciani que l'extirpation de zones étendues du cortex s'accompagne de crises d'épilepsie spontanées ayant souvent un caractère grave, au point d'amener la mort en quelques mois au milieu de signes d'un véritable état de mal.

Dans la plupart des expériences de destruction, il s'agit seulement de la facilitation des crises convulsives. L'animal qui a subi des destructions plus ou moins étendues du système nerveux central ou même périphérique fait plus facilement des crises convulsives que les animaux normaux, lors de l'application d'agents convulsivants.

Ainsi, dès ses premières expériences, Brown-Séquard a montré que l'hémisection de la moelle, la section du nerf sciatique, etc., créaient chez le cobaye un état d'excitabilité particulier, permettant la production de crises convulsives, lors de l'application d'un stimulus réflexe.

Le mode d'action de ces destructions nerveuses est encore fort peu connu. Certaines expériences récentes

semblent montrer que lors de l'énervation sensitive partielle, l'excitabilité des autres nerfs sensitifs augmente (Aubrun). Il est donc possible que la section du sciatique dans l'épilepsie de Brown-Séquard agit de la même manière.

Nous rangeons également dans la catégorie des destructions, les expériences très intéressantes de Claude et Lejonne. Ces auteurs sont arrivés à créer chez le chien des états épileptiques en injectant sous la dure-mère quelques gouttes d'une solution concentrée de chlorure de zinc. Cette injection de substance caustique produit des convulsions, mais les animaux guérissent. Quelques mois après, des essais, à l'aide de substances convulsivantes, en particulier avec de la strychnine, montrent une sensibilité notablement accrue de ces animaux à ces substances.

Quinze ans plus tard, Dandy et Elman ont fait des expériences analogues, mais en produisant de véritables destructions du cortex avec ablations de zones variées ou introduction d'un corps étranger. Ces auteurs ont abouti à des résultats semblables à ceux de Claude et Lejonne. Les expériences de Muncie et Schneider permettent de conclure dans le même sens.

Nous ne pensons pas que ces lésions aient agi par le mécanisme d'une irritation chronique, rendant les cellules plus vulnérables aux toxiques. Il nous semble qu'au bout de quelques mois, le processus a dû aboutir à des destructions cellulaires. D'ailleurs, les expériences de Dandy et Elman, procédant par destruc-

tions franches, ont donné les mêmes résultats que les expériences ayant pour but l'irritation.

Nous verrons, par la suite, que la production de destructions cellulaires plus ou moins étendues peut parfaitement bien expliquer l'aptitude épileptogène de ces animaux, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir des processus d'irritation dont la neurologie moderne restreint de plus en plus le domaine.

Dans toute destruction nerveuse, il faut en effet considérer, comme le dit Head, à la suite de Hughlings Jackson, deux conséquences : un phénomène de déficit dû au non fonctionnement de la cellule nerveuse détruite et un phénomène de libération qui détermine l'hyperfonctionnement des cellules subordonnées à celle qui a été détruite. Or, il se peut que l'épilepsie soit précisément la conséquence d'une telle libération.

IV

L'épilepsie réflexe

Il existe aujourd'hui un grand nombre de faits expérimentaux et cliniques qui permettent de considérer l'épilepsie comme une manifestation de nature réflexe. Un stimulus périphérique fait naître un ébranlement moteur qui, prenant son origine au niveau d'un centre, diffuse ensuite et détermine le phénomène convulsif. L'existence de telles épilepsies est aujourd'hui incontestable, mais le mécanisme de leur production reste encore obscur.

Nous allons envisager les diverses stimulations qui peuvent déclancher une convulsion réflexe, l'état du sujet qui permet la diffusion anormale de celle-ci et enfin nous examinerons les hypothèses qui se présentent sur la nature même de ce réflexe.

L'épilepsie réflexe la mieux connue est celle qui a été découverte chez le cobaye par Claude Bernard et que nous avons déjà mentionnée brièvement. Voilà en quoi elle consiste : chez un cobaye dont on a sectionné le nerf sciatique d'un côté (d'après les travaux récents de Pagniez et de ses élèves, la meilleure technique consiste en une désarticulation coxo-fémo-

rale), on peut provoquer des crises convulsives par excitation d'une zone bien définie du cou, du même côté où le sciatique est sectionné. La crise convulsive débute par un mouvement de grattage, puis le mouvement se généralise et réalise la convulsion typique. Nous avons déjà soulevé une hypothèse concernant l'hyperexcitabilité sensitive chez les animaux partiellement privés de leurs nerfs centripètes. Cette hypothèse n'explique cependant pas la localisation cervicale de la zone réflexogène.

L'épilepsie de Brown-Séquard est-elle un phénomène analogue à l'épilepsie humaine ? Hughlings Jackson et Horsley n'y voient qu'un phénomène purement médullaire, n'ayant aucun rapport avec ce qui se passe chez l'homme. Les études très approfondies de Graham Bell montrent cependant quelques particularités communes aux deux cas. Il semble, d'après cet auteur, qu'il s'agisse d'une exagération du « scratch reflex » de Sherrington dans une zone déterminée. Or, le « scratch reflex » est un phénomène médullaire.

Contrairement à ces opinions, Pagniez pense que l'épilepsie de Brown-Séquard est un objet d'étude précieux pour la pathogénie de l'épilepsie humaine, par la facilité de sa provocation et par une véritable analogie des phénomènes.

On connaît d'autres zones réflexogènes, mais surtout chez l'homme : plèvre (voir le travail récent de Marchand), sinus carotidien (Daniélopou). Nous reviendrons sur cette dernière dans le chapitre suivant.

Quelles sont les conditions qui favorisent et d'autres qui empêchent la diffusion anormale d'un réflexe, constituant l'accès épileptique ? Nous venons de voir l'énervation partielle pour l'épilepsie de Brown-Séquard. Il y a également certaines intoxications. Muskens a montré que l'action convulsivante du bromure de camphre consiste en une exagération de la diffusion de certains réflexes.

Cet auteur aboutit, en effet, à la conclusion que l'accès épileptique est une sorte d'« after discharge » anormalement intense et étendu. Ce phénomène, désigné en français sous le nom d'« ébranlement prolongé » (Cardot et Laugier) a été découvert par Sherrington ; il consiste en une persistance des phénomènes moteurs réflexes à la suite de certains stimuli répétés. Son explication nous échappe complètement aujourd'hui.

Dans d'autres cas, il est vraisemblable qu'il s'agit de réflexes non plus se portant sur les muscles striés mais sur le muscle lisse vasculaire, ce qui nous amène à envisager le mécanisme vaso-moteur de l'épilepsie.

V

Epilepsie vaso-motrice

Jusqu'à ces dernières années, on s'imaginait communément que l'anémie constitue pour les centres nerveux un excitant particulièrement puissant. Telle était l'opinion de Vulpian et tout récemment encore Ch. Richet fils déclare que « l'anémie tue les cellules rolandiques, mais avant leur mort elles réagissent par une excitation extrême ».

Contrairement à cette opinion, A. et B. Chauchard ont montré, en 1929, que l'ischémie du cortex détermine une augmentation considérable de la chronaxie, aboutissant au bout de deux minutes et demie à l'inexcitabilité complète de l'écorce. Telle est également l'opinion de Lennox et Cobb, de Gildea, etc.

Les premiers auteurs qui ont décrit des crises convulsives après l'anémie du cerveau furent Küssmaul et Tenner. Par la suite les observations se multiplièrent aussi bien chez l'animal que chez l'homme. L'anémie peut être déterminée par la ligature des vaisseaux cérébraux, par la saignée ou bien par la production d'une vasoconstriction des artères encéphaliques. Les auteurs classiques accordaient leur

faveur à cette conception angiospastique de l'épilepsie (Brown-Séquard, Hughlings Jackson), mais peu à peu elle tomba dans l'oubli. Cependant, des chirurgiens, comme Horsley, Kennedy, Walter, Leriche, etc., ont pu surprendre la vasoconstriction encéphalique chez les opérés qui faisaient une crise sur la table d'opération.

Les difficultés de produire une vasoconstriction cérébrale n'ont pas permis jusqu'à ces derniers temps de provoquer l'épilepsie vasomotrice. Tout récemment Tinel et Ungar ont pu, en injectant de l'adrénaline à un animal préparé par un sympatholytique, provoquer des crises d'épilepsie, étant nettement dues à une vasoconstriction cérébrale.

Certes, il est peu probable que toutes les épilepsies soient dues à une vasoconstriction cérébrale. Il est cependant vraisemblable que certaines relèvent de ce mécanisme. Cette vasoconstriction doit cependant se produire par un mécanisme assez complexe, car l'adrénaline ou l'excitation du sympathique ne produisent pas directement une vasoconstriction. Ce phénomène ne se produit que dans certaines conditions, en particulier au cours des chocs, comme le choc peptonique. Nous y reviendrons à propos du rôle des chocs dans la pathogénie de l'épilepsie.

Tout récemment, on a supposé également que certains réflexes vasomoteurs d'origine sino-carotidienne pouvaient intervenir dans le mécanisme de l'épilepsie. Daniélopoulu a constaté que l'excitation du sinus carotidien provoquait une vasoconstriction

cérébrale conduisant à un accès convulsif. Cet auteur suppose que certaines épilepsies sont dues à une hyperexcitabilité du sinus et préconise l'extirpation chirurgicale de celui-ci pour guérir ces épilepsies.

La possibilité d'une vasoconstriction cérébrale par réflexe sino-carotidien a déjà été soulevée par Rein. Alors que presque toutes les artères de l'organisme réagiraient à l'excitation sinusienne par une vasodilatation, celles de l'encéphale se contracteraient.

En raison de la diminution d'excitabilité du cortex par l'ischémie, on ne peut guère supposer d'autre mécanisme à l'épilepsie vasomotrice que celui d'un hypofonctionnement cortical libérant les centres sous-corticaux.

VI

Facteurs humoraux

Nous ne pouvons énumérer ici toutes les conditions humorales qui ont été étudiées dans le mécanisme de production de l'épilepsie. La plupart d'entre elles n'ont d'ailleurs qu'un intérêt tout à fait minime, surtout du point de vue qui nous occupe. Nous allons distinguer deux catégories de facteurs : ceux qui peuvent provoquer directement une crise convulsive et ceux qui ne font que préparer le terrain.

A vrai dire, celui qui paraît le plus important de ces facteurs, l'alcalose, peut être tantôt une cause déclanchante, tantôt une cause préparante. Ainsi, on sait, depuis les recherches de Foerster et celles de l'école de Claude, que l'hyperpnée provoquée peut, chez l'homme, faire apparaître des crises convulsives par alcalose consécutive à cette hyperventilation. Il est d'ailleurs possible que l'hyperpnée agit également par l'excès d'oxygène dont l'action vasoconstrictive a été démontrée par Tinel.

D'autre part, les recherches de Bigowood ont montré la tendance des épileptiques à l'alcalose. Leurs urines présentent un pH plus élevé que celles des

sujets normaux et leur réserve alcaline est également augmentée. Ley et de la Fontaine-Verwey ont montré aussi que l'adrénaline peut produire une vasoconstriction cérébrale chez l'animal en état d'alcalose, alors qu'elle est inactive chez l'animal normal, comme nous l'avons déjà dit.

Un autre facteur humoral important semble être le taux de la glycémie. L'hypoglycémie, qu'elle soit spontanée ou qu'elle survienne comme un accident de l'insulinothérapie, détermine volontiers des convulsions que l'administration de glucose fait immédiatement cesser. Cependant, les recherches chimiques ne semblent pas montrer que l'hypoglycémie soit un facteur courant de l'épilepsie.

Les recherches récentes des auteurs américains, relatées dans un travail de T. Fay, semblent montrer qu'il existe au cours de l'épilepsie un trouble du métabolisme de l'eau. Les tissus de l'épileptique retiendraient trop d'eau, ce qui aurait comme cause une trop grande perméabilité cellulaire, signe d'une excitabilité accrue. Les auteurs proposent comme traitement une sorte de cure de soif.

On incrimine aussi particulièrement l'anaphylaxie alimentaire. De nombreux auteurs ont noté que chez certains sujets la crise était déclanchée d'une façon élective par l'ingestion de certains aliments (lait, œufs, chocolat, etc.).

L'intervention des glandes endocrines dans le mécanisme de l'épilepsie est probable, mais n'est prouvée par aucune donnée expérimentale. Le fait que

l'adrénaline peut provoquer une crise d'épilepsie ne prouve pas que les surrénales y jouent un rôle, comme le prétendait Brünig.

Il en est de même de l'extrait hypophysaire qui peut provoquer des crises d'épilepsie par la vasoconstriction cérébrale qu'il détermine, mais dont le rôle est assez incertain. Altenburger et Stern ont trouvé que le liquide céphalo-rachidien des épileptiques était particulièrement pauvre en principe ocytocique et vasopresseur du lobe postérieur de l'hypophyse. Aucune conclusion n'est à tirer de ces constatations.

L'influence des glandes génitales est probable. On sait que les cobayes femelles pleines et atteintes d'épilepsie de Brown-Séquard sont inexcitables pendant la gestation. Chez la femme, parfois les crises cessent pendant la grossesse. D'autre part, comme l'ont montré Toulouse et Marchand, les règles ont une influence très nette sur la production d'accès.

Parmi les autres glandes endocrines, on ne peut guère discuter que le rôle des parathyroïdes, mais on sait que la tétanie parathyréoprive ne détermine pas des convulsions du même mécanisme que l'épilepsie, bien qu'il y ait dans les deux cas une perturbation du métabolisme calcique.

VII

Les épilepsies toxiques

Nous avons laissé les épilepsies toxiques en dernier, car leur mécanisme peut relever de n'importe laquelle des catégories étudiées jusqu'ici. Bien qu'on connaisse un assez grand nombre de substances convulsivantes, on connaît encore assez mal le mécanisme par lequel elles agissent. Ces mécanismes sont d'ailleurs certainement très complexes, comme celui de l'épilepsie humaine d'une façon générale.

Les premiers travaux sur l'épilepsie toxique sont, à notre connaissance, ceux de Magnan concernant l'effet convulsivant de l'absinthe et celui moindre de l'alcool. Ces recherches furent très poussées et Magnan a pu montrer combien l'action de l'absinthe était diffuse et qu'il était impossible d'en localiser le siège. Les élèves de Horsley ont poursuivi l'étude de la convulsion absinthique, car ils estimaient que c'était elle qui se rapprochait le plus de l'épilepsie humaine. Ainsi Boyce a trouvé que la transection d'un pédoncule cérébral empêchait l'action convulsivante qui réapparaissait à mesure que l'hémiplégie guérissait. Russel a insisté sur l'intervention

du cervelet. Des recherches plus récentes de Pike et Elsberg ont montré que l'ablation du cortex n'empêche pas l'apparition de ces convulsions, cependant Ziehen semble avoir constaté une disparition de l'élément clonique avec persistance de l'élément tonique après décortication. Cohen et Spekter ont cherché si l'excision du ganglion étoilé modifiait la convulsion absinthique et ont abouti à un résultat négatif.

Les convulsions toxiques ont été également étudiées après avoir provoqué des petites lésions cérébrales. Nous avons déjà vu que les expériences de Claude et Lejonne ont permis de constater un abaissement du seuil de la dose convulsivante par de telles lésions. Dandy et Elman ont abouti aux mêmes conclusions.

D'un autre côté, les toxiques à des doses non convulsivantes, semblent augmenter notablement l'excitabilité des centres épileptogènes, de sorte qu'un stimulus minime peut déclancher les crises convulsives.

En dehors de l'absinthe qui est la mieux étudiée, on connaît de nombreuses substances toxiques : la picrotoxine, la cocaïne, la strychnine (dont l'action semble prédominer au niveau de la moelle), certains sels d'ammonium. Accidentellement, on a pu provoquer des convulsions par la badiane (Balthazard et Ogier), l'iodure de sodium (E. Moniz et A. Lima), etc., etc.

L'adrénaline dont nous avons déjà envisagé l'action a été préconisée par Benedek dans un but dia-

gnostic. Cet auteur trouve que l'injection d'adrénaline peut provoquer des crises chez les épileptiques, alors qu'elle est inactive chez les individus normaux.

Le bromure de camphre s'est montré un agent convulsivant remarquablement sûr entre les mains de Muskens qui a constaté que son mode d'action était une exagération de certains réflexes en provoquant un « after discharge » important, au point de réaliser des myoclonies épileptiformes.

Par ailleurs, nous avons vu combien nos connaissances concernant le mode d'action des toxiques étaient incertaines et vagues.

VIII

Pathogénie de l'état épileptique

Dans l'étude analytique précédente, nous avons envisagé ensemble les facteurs qui produisent les crises d'épilepsie et ceux qui constituent le terrain sur lequel cette crise peut éclater. Nous allons maintenant tenter une synthèse de ces deux catégories de facteurs. Voyons tout d'abord les faits mis en évidence par l'expérimentation concernant l'état épileptique.

Nous appelons état épileptique l'ensemble des conditions tissulaires ou humorales qui font qu'un individu présente sous l'influence de certains stimuli des crises convulsives, alors que d'autres individus n'en présentent pas. Il y a relativement peu de données expérimentales à ce sujet, mais elles sont très précieuses.

Tout d'abord l'étude de l'épilepsie de Brown-Séquard nous apprend que la section de certaines voies nerveuses détermine une exagération des réflexes épileptogènes. Nous ne savons pas si cette exagération est liée à une modification humorale ; il est vraisemblable qu'il s'agit là d'un changement

d'aiguillage de l'influx nerveux par la suite de modifications de chronaxie.

Un état d'excitabilité analogue pourrait être réalisé par certains toxiques, en particulier par le bromure de camphre (Muskens). Quant à la localisation anatomique du centre dont l'excitabilité est exagérée, nos connaissances sont tout à fait rudimentaires. En tous cas, la participation du cortex paraît accessoire. Il s'agit vraisemblablement d'un réflexe sous-cortical, mésencéphalique ou diencephalique.

Une autre donnée sur l'état épileptique concerne le système nerveux végétatif. Nous avons vu que certains auteurs supposent un choc à la base de l'épilepsie. Or, on sait que la sensibilité aux chocs est fonction de l'équilibre neuro-végétatif (Tinel et Santenaise). On admet généralement que les individus vagotoniques sont plus sensibles aux chocs que les sympathicotoniques. Ceci s'accorderait avec ce que prétend Daniélopou pour l'exagération des réflexes sino-carotidiens. On sait que l'excitabilité de ces réflexes mesure le tonus du parasympathique (Herring).

Comment agit le système nerveux végétatif dans ce cas ? Selon toute vraisemblance par une plus grande facilité de la production de l'angiospasme. Des travaux tout à fait intéressants de Tracy ont montré que les épileptiques présentent très facilement la raie blanche vasomotrice et d'autant plus facilement qu'ils étaient plus près des crises. Claude Lamache et Daussy ont montré l'instabilité du chiffre

de la pression du liquide céphalo-rachidien chez les épileptiques, dénotant ainsi d'une façon indirecte leur plus grande aptitude de subir des modifications vasomotrices cérébrales.

Ley et de la Fontaine-Verwey ont montré que l'alcalose constituait un facteur de production d'ischémie cérébrale par l'adrénaline. Tinel et Ungar ont montré le même fait pour le choc peptonique, sur l'ergotamine et l'yohimbine.

En somme, le substratum de l'état épileptique peut être assez varié. Ce substratum consiste en dernière analyse en une excitabilité plus grande de certains centres encore inconnus ou bien en une aptitude à la production d'une vasomotricité cérébrale.

IX

Pathogénie de la crise d'épilepsie

Comment peut-on dès lors se représenter le mécanisme de la crise d'épilepsie survenant chez l'individu présentant l'état épileptique que nous venons d'étudier. Tout comme l'état épileptique n'est pas un état univoque, le mécanisme de la crise peut également varier. Il est cependant à peu près certain que chez le même individu ce mécanisme est toujours identique.

Une première représentation de ce mécanisme serait purement corticale. On admet classiquement que les cellules corticales sont, en quelque sorte, des réservoirs d'énergie nerveuse, qu'elles sont chargées comme, par exemple des condensateurs électriques. Qu'une influence irritante les atteigne, et ces cellules se déchargent subitement et produisent la crise convulsive. Ce schéma ne paraît pas correspondre à la réalité des faits. Les cellules corticales n'ont pas un fonctionnement automatique ; elles ne se mettent en marche que sur la sollicitation réflexe ou, artificiellement, sous l'influence d'un stimulus électrique.

La théorie générale qui correspond le mieux à nos

idées actuelles sur la physiologie et la pathologie générales du système nerveux est celle d'une libération de certains centres épileptogènes par inhibition du cortex. Cette théorie a été très complètement exposée par Hartenberg qui a repris à ce sujet les idées de Hughlings Jackson, de Ziehen, etc. En admettant cette conception, il s'agit encore de savoir sous quelles influences le centre épileptogène est-il libéré et quelle est la nature et le siège de ce centre.

Les conditions qui libèrent le centre épileptogène sont certainement multiples. Représentons-nous d'abord ce centre : il est subordonné à un ou plusieurs centres qui l'inhibent et est sollicité d'autre part par des influx réflexes qui l'excitent. Son équilibre est réalisé lorsque les influx inhibiteurs et excitateurs se neutralisent à peu près. Que l'inhibition soit subitement levée, l'excitation l'emporte et la crise convulsive éclate. L'inhibition semble pouvoir être supprimée par un hypo-fonctionnement des centres supérieurs. Nous avons vu que l'ischémie et certaines actions toxiques directes pouvaient diminuer le fonctionnement du cortex. Les cellules de l'écorce sont probablement plus sensibles à ces influences que les cellules qui composent le centre épileptogène.

D'autre part, le centre convulsif peut se libérer sans que les centres supérieurs soient inhibés ; c'est le cas lorsqu'un influx centripète très fort y arrive, de manière à vaincre l'influence inhibitrice.

Comme le mécanisme de la libération du centre épileptogène peut être multiple, de même la nature

et le siège de ce centre n'est pas nécessairement le même. On sait ainsi que la strychnine peut provoquer des convulsions purement médullaires, sans doute en libérant les centres moteurs de la corne antérieure de l'influence subordinatrice de l'encéphale. Dans d'autres cas, ce sont peut-être des centres du bulbe, du mésencéphale ou du diencéphale. On commence seulement à connaître l'effroyable complexité de l'appareil moteur qui comprend un grand nombre d'automatismes étagés qui se contrôlent les uns les autres.

Le mécanisme de la crise d'épilepsie est donc loin d'être univoque. Nous englobons sous ce même vocable des états trop dissemblables pour qu'on puisse songer à les réduire à une même pathogénie. Nous avons seulement voulu en fixer les lignes générales.

X

Applications thérapeutiques

Les enseignements tirés de l'expérimentation ont influé certainement sur la thérapeutique de l'épilepsie, mais y ont joué, jusqu'à ces derniers temps, un rôle assez accessoire. L'anti-épileptique le plus puissant, le gardénal n'est pas né de l'expérimentation. Ce n'est qu'après sa généralisation en thérapeutique qu'on a essayé d'en expliquer le mode d'action par une dépression du centre épileptogène (Amantea).

L'expérimentation a doté le traitement de l'épilepsie de certaines méthodes diététiques, comme le régime cétogène et le régime déshydratant. Il faut tenir compte également des susceptibilités individuelles et supprimer les aliments qui déclanchent les crises d'une façon élective.

La théorie vasomotrice s'est trouvée, en quelque sorte vérifiée par l'action de l'acétylcholine sur certains cas graves. Tout dernièrement, Louyot, puis Etienne et aussi de Gennes ont publié des succès tout à fait remarquables. Or, on ne peut guère concevoir autrement l'effet de l'acétylcholine que par une vasodilatation cérébrale.

Mais les données expérimentales ont surtout inspiré les recherches de thérapeutique chirurgicale. Nous n'insistons pas sur les essais d'excision du cortex dont les résultats ont été assez décourageants, ce qui n'est pas du tout étonnant (Billet et Lenormant).

Les opérations proposées portent sur le système nerveux végétatif. La sympathectomie péricarotidienne n'a donné que de rares résultats positifs, en particulier dans un cas de Tinel. Lorsqu'on sait combien l'action du sympathique est douteuse sur les vaisseaux du cerveau, on ne s'étonne pas de l'inconstance des résultats ; on s'étonne plutôt qu'il y en ait eu de bons.

La dernière méthode proposée par Lauwers et défendue dernièrement par Daniélopoulou vise l'extirpation du corpuscule carotidien* et la section d'un ou des deux nerfs de Hering. A vrai dire, les résultats jusqu'ici obtenus par Guibal et Rami sont peu encourageants. Sur les trois cas opérés, les auteurs ont eu une amélioration légère, un résultat nul et un cas de mort en état de mal. D'ailleurs, Heymans et Bouckaert se sont élevés contre le principe même de la méthode qui leur paraît insuffisamment fondé. Il semble, d'ailleurs, que la section des deux nerfs de Hering soit une opération très dangereuse, pouvant exposer à la mort subite par syncope.

Nous sommes d'ailleurs de l'avis de Pagniez qui ne pense pas que l'épilepsie appartienne à la catégorie de maladies justiciables d'un traitement chirurgical. Lorsque nos connaissances pathogéniques se-

ront assez avancées, on pourra trouver pour chaque cas son traitement adéquat. La méthode chronaximétrique, si féconde, nous montre, en effet, qu'on possède toute une gamme de drogues modifiant électivement l'excitabilité de certains éléments nerveux. Or, comme nous venons de voir le phénomène essentiel de l'épilepsie est le changement d'excitabilité de certains centres qui les rend plus réactifs à certains stimuli que normalement. Tel est le principe du mode d'action du gardénal et il est vraisemblable que cette méthode se perfectionnera sans cesse dans l'avenir, de manière à corriger exactement le trouble d'excitabilité et d'assurer aux épileptiques une existence normale.

Conclusions

1° La méthode expérimentale a rendu de grands services aux recherches sur l'épilepsie et semble susceptible d'en rendre encore dans l'avenir. D'autre part, la réalisation expérimentale de l'épilepsie a conduit à des découvertes importantes en physiologie nerveuse.

2° L'excitation nerveuse directe (celle du cortex ou du bulbe) peut produire des accès convulsifs, mais ceux-ci semblent assez différents dans leur nature de l'épilepsie humaine.

3° Des destructions plus ou moins étendues du système nerveux ont pu provoquer des accès épileptiques, mais elles peuvent agir surtout en facilitant la production des crises d'épilepsie par voie réflexe ou par application de poisons.

4° L'épilepsie réflexe peut se voir à la suite de l'excitation de diverses zones « réflexogènes ». Elle se produit grâce à l'excitabilité accrue de certains centres dont la nature et le siège sont encore mal précisés.

5° Les modifications de la circulation encéphalique peuvent entraîner des crises convulsives. Il y a lieu de retenir surtout l'épilepsie par vasoconstriction qui

ne peut être réalisée que dans certaines conditions expérimentales définies.

6° Un grand nombre de modifications humorales ont été étudiées à la base de l'épilepsie. Nous en avons retenu l'alcalose sanguine, l'hypoglycémie et certaines influences endocriniennes.

7° L'action d'un grand nombre de toxiques est convulsivante. L'absinthe, la plus étudiée parmi ces substances, semble agir d'une manière assez diffuse sur le système nerveux, avec prédominance de certains centres sous-corticaux.

8° Les renseignements pathogéniques fournis par l'expérimentation sont de deux ordres : les uns concernent l'état préalable sur lequel se développent les crises (hyperexcitabilité de certains centres ou irritabilité vasomotrice cérébrale), les autres éclairent le mécanisme des crises (libération d'un centre épileptogène hypothétique).

9° La thérapeutique de l'épilepsie ne s'est pas encore suffisamment inspirée des données expérimentales ; nous avons étudié à ce propos l'action de l'acétylcholine et des divers procédés chirurgicaux.

Vu : le Président de la thèse,
CLAUDE.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Altenberger et Stern.* — Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., 1928, CXII, 691.
- Amantea.* — Boll. e Atti dell'Acc. Med. Roma, 13 juillet 1921.
- Aubrun.* — C. R. Soc. Biol., 1932, 823 et 825.
- Balthazard et Ogier.* — Soc. Méd. Lég., 10 mai 1909.
- Benedek.* — Wien. Klin. Woch., 1918, p. 1365.
- Bigwood.* — J. de Phys. et Path. gén., 1924, p. 70.
- Billet et Lenormant.* — Comm. Congr. Chir. Strasbourg, 1921.
- Binswanger.* — Epilepsie in Spezielle Pathologie und Therapie de Nothnagel, 1904.
- Boyce.* — Brit. Med. Journ., 18 nov. 1893.
- Brown-Séguard.* — Leçons sur les nerfs vasomoteurs, sur l'épilepsie et sur les actions réflexes normales et morbides. Paris, 1872.
- Chauchard (A.) et B.* — C. R. Acad. des Sciences, 1929, CLXXXVII, 457.
- Claude, Lamarche et Daussy.* — C. R. Soc. Biol., 1927, XCVII, 122.
- Claude et Lejonné.* — Soc. Biol., 21 janvier 1910.
- Claude, Tinel et Santenoise.* — Ann. médico-psych., juin 1923.
- Cohen et Spekter.* — Arch. Neur. a. Psych., 1931, XXVI, 1926.

Dandy et Elsau. — Bull. of Johns Hopkins Hosp., janvier 1925.

Daniélopolu. — Presse Méd., 1^{er} févr. 1933.

Elsberg et Stookey. — Arch. Neur. a. Psych., 1923, IX, 613.

Etienne. — Soc. Méd. de Nancy, nov.-déc. 1932.

François-Franck et Pitres. — Trav. du Lab. Marey, 1878-1879, IV, 428.

Gillea et Cobb. — Arch. Neur. a. Psych., 1830, XXIII, 876.

Guibal et Rami. — Soc. Nat. de Chir., 3 mai 1933.

Hartenberg. — Presse Méd., 8 nov. 1919.

Heubel. — Pflüger's Arch., t. 9, p. 263.

Heymans et Bouckaert. — Presse Méd., 6 mai 1933.

Horsley. — Brit. Med. Journ., 1886, p. 77.

Kennedy. — Arch. Neur. et Psych., 1923, IX, 567.

Lauwers. — Bull. Acad. Roy. Méd., Belgique, 29 mars 1930.

Lennox et Cobb. — Epilepsy. Baltimore, 1928.

Leriche. — Presse Méd., 1920, II, 645.

Ley et de la Fontaine-Verwey. — C. R. Soc. Biol., 1929, CI, 478.

Louyot. — Soc. Méd. de Nancy, nov.-déc. 1932.

Magnan. — Recherches sur les centres nerveux. Paris, 1876.

Marchand. — Gaz. des Hôp., 16 déc. 1931.

Moniz et Lima. — Soc. Biol., 5 mars 1928.

Muncie et Schneider. — Bull. Johns Hopkins Hosp., février 1926.

Muskens. — Epilepsie. Berlin, Springer, 1926.

Pagniez. — L'épilepsie. Paris, Masson, 1929.

— Presse Méd., 19 nov. 1930 et 31 mai 1933.

Pagniez, Plichet et Koang. — C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 420.

Pike et Elsberg. — Amer. J. of Phys., 1^{er} avril 1925.

Richet (fils). — Convulsions in *Traité de Physiologie normale et path.*, t. IX, 1933.

Sherrington. — The integrative action of nervous system., Londres, 1910.

Tinel. — Soc. Neurol., 5 nov. 1925.

— C. R. Soc. Biol., 1927, CXVI, 665.

Tinel et Ungar. — C. R. Soc. Biol., CXII, 542.

Tracy. — The basis of epilepsy. Boston, 1930.

Turtschaninow. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, LXXXIV, 208.

Walter. — Soc. Chir., 29 janvier 1919.

Wilson (K.). — Brit. Med. Journ., 3 juillet 1926.

